



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

234044

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 401/00,
C 07 D 401/04,
C 07 D 401/02,
C 07 D 211/06,
C 07 D 221/20,
C 07 D 235/04,
C 07 D 233/04,
//A 61 K 31/395

(22) Přihlášeno 10 03 81
(21) (PV 1743-81)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 22 10 80
(199142) a od 09 01 81 (222091)
Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 13 08 84

(45) Vydáno 15 09 86

(72) Autor vynálezu STOKBROECKX RAYMOND, BEERSE, WILLEMS JOANNES, TURNHOUT,
LUYCKX MARCEL, GEEL (Belgie)
(73) Majitel patentu JANSSEN PHARMACEUTICA N. V., BEERSE (Belgie)

(54) Způsob přípravy nových 1-(4-arylcyklohexyl)piperidinových derivátů

Vynález se týká způsobu přípravy nových 1-/4-arylcyklohexyl/piperidinových derivátů.

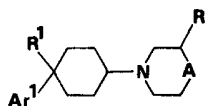
V americkém patentovém spise číslo 3 759 974 jsou popsány četné 4-kyano-4-fenylcyklohexanaminy, které jsou spasmolytické a neurolepticky účinné.

V americkém patentovém spise číslo 4 076 821 jsou popsány četné 1-/4,4-difenylcyklohexyl/piperidiny, které jsou účinné jako dlouho působící psychotropika, anxiolytika, sedativa, analgetika, inhibitory centrální nervové soustavy, protizánětlivé prostředky, koronární vasodilatátory a hypotenzivní prostředky.

V americkém patentovém spise číslo 4 051 248 jsou popsány četné 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-ony, které potlačují centrální nervovou soustavu, mají neuroleptické účinky a používá se jich jako uklidňujících prostředků.

Sloučeniny, připravené způsobem podle vynálezu, se liší od sloučenin známých ze stavu techniky přítomností zvláštních substituentů na cyklohexylovém kruhu a/nebo na piperidinovém kruhu a/nebo svojí farmakologickou účinností.

Vynález se týká způsobu přípravy nových 1-/4-arylcyklohexyl/piperidinů, které odpovídají strukturnímu vzorci I



(I)

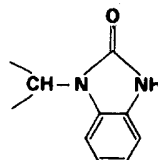
a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami a jejich stereoisomerních forem, přičemž znamená

Ar¹ skupinu fenylovou substituovanou popřípadě jedním až dvěma substituenty ze souboru zahrnujícího atom halogenu, metoxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, trifluormetylovou skupinu a fenylmetoxyskupinu nebo znamená skupinu tienylovou, pyridinylovou, naftalenylovou nebo 1,3-benzodioxolylovou skupinu,

R₂ atom vodíku nebo metylovou skupinu,

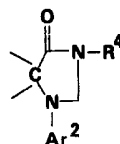
R¹ atom vodíku, kyanoskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy-podílu, aminokarbonylovou skupinu, dimethylaminokarbonylovou skupinu, hydroxyskupinu, karboxylovou skupinu, fenylkarbonylovou skupinu, metoxyskupinu nebo metylkarbonylovou skupinu,

A dvou vaznou skupinu obecného vzorce a)



(a)

nebo dvou vaznou skupinu obecného vzorce b)



kde znamená

Ar² fenylovou skupinu nebo 4-fluorfenylovou skupinu,

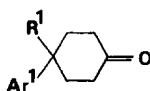
R⁴ atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, metoxymetylovou skupinu, fenylmetylovou skupinu, metylkarbonylovou skupinu, fenylkarbonylovou skupinu, metylkarbonylalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylovém podílu, kyanoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, (C₁ - C₂)-alkyloxykarbonyl/C₁ - C₃/alkylovou skupinu, fenyleminokarbonylovou skupinu, aminokarbonylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylovém podílu, monomethylaminokarbonylalkylovou skupinu nebo dimethylaminokarbonylalkylovou skupinu vždy s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylovém podílu, aminoalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, metylaminotioalkarbonylovou skupinu nebo alkyloxykarbonylaminalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v každém alkylovém podílu,

který je vyznačený tím, že se na atomu dusíku alkyluje substituovaný piperidin obecného vzorce III



(III)

kde R a A má shora uvedený význam, cyklohexanonem obecného vzorce II



(II)

kde Ar, R¹ mají shora uvedený význam,

nebo jeho derivátem obecného vzorce V

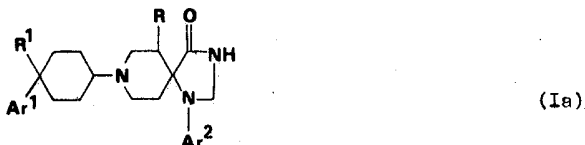


kde Ar¹ a R¹ má shora uvedený význam a kde W znamená reaktivní, uvolňovanou skupinu, jako atom halogenu nebo sulfonyloxyskupinu, například metylsulfonyloxyskupinu nebo 4-metylfenylsulfonyloxyskupinu,

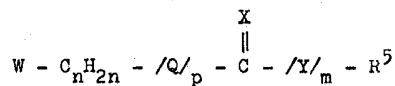
přičemž se N-alkylační reakce provádí s výhodou vzájemným mícháním reakčních složek ve vhodném, při reakci inertním rozpouštědle při teplotě 15 až 20 °C a v případě, kdy se reakce provádí s cyklohexanonem obecného vzorce II, ve vhodném redukčním prostředí, jako například v přítomnosti komplexního kovového hydridu nebo v přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako je například palladium na uhlí nebo platina na uhlí, v prostředí vodíku, přičemž se jako meziprodukt vznikající enamin obecného vzorce IV



kde A, R, R¹ a Ar¹ má shora uvedený význam, po redukci borohydridem sodíku, popřípadě izoluje, než se popřípadě znamená-li A v získané sloučenině skupinu obecného vzorce, kde R⁴ znamená atom vodíku, míchá při teplotě 0 až 120 °C takto získaná sloučenina obecného vzorce Ia



kde R, R¹, Ar¹ a Ar² má shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce



kde R, R¹, Ar¹, Ar² a W má shora uvedený význam a kde znamená

n nulu nebo celé číslo 1 nebo 2,

Q atom kyslíku, síry nebo skupinu NH,

p nulu nebo číslo 1,

X atom kyslíku nebo síry,

R⁵ atom vodíku nebo metylovou skupinu,

m nulu nebo číslo 1 a

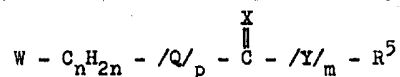
Y atom kyslíku, atom síry nebo skupinu obecného vzorce NR⁶

kde znamená

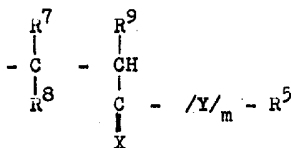
R⁶ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

za podmínky, že v případě, kdy Y znamená atom kyslíku a m a p každý vždy číslo 1, pak R⁵ neznámá atom vodíku a jestliže p znamená číslo 1, pak n neznámá nulu,

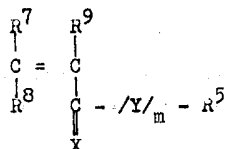
ve vhodném inertním rozpouštědle, nebo v případě, že zbytek sloučeniny



má obecný vzorec



kde znamená R^7 , R^8 a R^9 na sobě nezávisle vždy atom vodíku nebo metylovou skupinu a ostatní symboly mají shora uvedený význam, za podmínky, že počet atomů uhlíku nepřevyšuje 4, se míchá při teplotě 20 až 150 °C sloučenina obecného vzorce Ia, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce VII

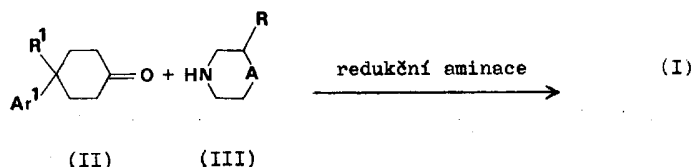


kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam,

nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce I může převádět na terapeuticky vhodnou netoxickou adiční sůl s kyselinou zpracováním vhodnou kyselinou nebo se naopak adiční sůl s kyselinou může převádět zpracováním alkálií na formu vhodné zásady, nebo se popřípadě připravují stechiometricky isomerní formy sloučeniny obecného vzorce I.

Výrazem atom halogenu se vždy míní atom fluoru, chloru, jodu nebo bromu; případným výrazem "nižší alkylová skupina" se vždy míní alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným nasyceným řetězcem, jako je například skupina metylová, etylová, 1-metyletylová, 1,1'-dimetyletylová, propylová, 2-metylpropylová, butylová, pentylová, hexylová a podobná skupina; výrazem "nižší alkenylová" a "nižší alkinylová" skupina se vždy míní alkenylová nebo alkinylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 2 až 6 atomy uhlíku; výrazem "cykloalkylová" skupina se vždy míní popřípadě nižší alkylovou skupinou substituovaná cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová a cykloheptylová skupina a výrazem "nižší alkylenová" skupina se vždy míní nasycená nižší alkylenová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem.

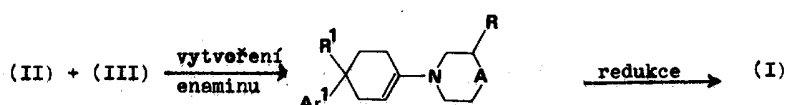
Sloučeniny obecného vzorce I se mohou obecně připravovat redukční aminační reakcí vhodně substituovaných cyklohexanonů obecného vzorce II, kde Ar^1 a R^1 mají shora uvedený význam, se vhodným piperidinovým derivátem obecného vzorce III, kde A a R mají shora uvedený význam



Redukční aminační reakce se může běžně provádět katalytickou hydrogenací míchané a zahřívané směsi reakčních složek ve vhodném inertním organickém rozpouštědle známým způsobem katalytické hydrogenace. Jakožto vhodná rozpouštědla se například uvádějí: voda, nižší alkanoly, jako jsou například metanol, 2-propanol, cyklické étery, jako je například 1,4-dioxan, halogenované uhlovodíky, jako je například trichlormeten, N,N-dimethylformamid, dimetylsulfoxid a podobná rozpouštědla nebo směsi dvou nebo několika takových rozpouštědel.

Výrazem "známý způsob katalytické hydrogenace" se míní, že se reakce provádí v prostředí vodíku a v přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako jsou například palladium, na uhlí, nebo platina na aktivním uhlí. Aby se předcházelo další nežádoucí hydrogenaci určitých funkčních skupin v reakčních složkách a v reakčních produktech, může být výhodným přidávat vhodné katalytické jedy do reakční směsi, jako je například tiofen.

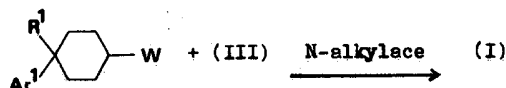
Sloučeniny obecného vzorce I se mohou také připravovat tak, že se nechá reagovat cyklohexanon obecného vzorce II s piperidinem obecného vzorce III a redukuje se bezprostředně vytvořený enamin obecného vzorce IV



Reakce vytváření enaminu se může provádět za vzájemného míchání reakčních složek v přítomnosti katalyticky účinného množství poměrně silné kyseliny, jako například 4-methylbenzensulfonové kyseliny, ve vhodném inertním organickém rozpouštědle, jako jsou například alifatické, alicyklické nebo aromatické uhlovodíky, jako například benzen, cyklohexan, metylbenzen. K podpoře reakční rychlosti je vhodná poněkud zvýšená teplota a s výhodou se reakce provádí při teplotě zpětného toku reakční směsi. Nejvýhodnější se reakce provádí za azeotropického odvádění vody, která se vytváří v průběhu reakce.

Redukce enaminu obecného vzorce IV se může například provádět mícháním enaminu obecného vzorce IV ve vhodném rozpouštědle v přítomnosti vhodného redukčního prostředku, jako je například komplexní kovový hydrid, například borhydrid sodný. Jakožto vhodná rozpouštědla se uvádějí například alkanoly, například metanol, 2-propanol a cyklické étery, jako je například tetrahydrofuran, 1,4 dioxan a podobná rozpouštědla, popřípadě ve směsi s vodou. Zvýšené teploty se může použít k podpoře reakční rychlosti. Aby se předcházelo nežádoucímu rozkladu redukčního činidla, může být výhodné provádět reakci v alkalickém prostředí, jako je například natriummetoxid v metanolu, hydroxid sodný ve vodě.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravit také tak, že se nechá reagovat vhodný cyklohexan obecného vzorce V, kde R^1 a Ar^1 mají shora uvedený význam, a kde W znamená vhodnou reakční uvolňovanou skupinu, jako je například atom halogenu, s výhodou atom chloru, bromu nebo jodu, nebo sulfonyloxyskupinu, jako je například metylsulfonyloxyskupina, 4-metylfenylsulfonyloxyskupina a jako jsou podobné skupiny, se vhodně substituovaným piperidinem obecného vzorce III o sobě známou N-alkylační reakcí

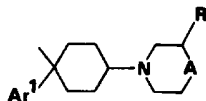


Taková N-alkylační reakce se běžně provádí v inértním organickém rozpouštědle, jako je například aromatický uhlovodík, jako benzen, metylbenzen, dimethylbenzen, dále jako je nižší alkanol, například metanol, etanol, 1-butanol dále jako je keton, například 4-metyl-2-pentanon, dále jako je éter, například 1,4-dioxan, 1,1'-oxybisetan, jako je N,N-dimetylformamid, nitrobenzen a jako jsou podobná rozpouštědla.

Může se přidávat vhodná zásada, jako je například uhlíčitán nebo hydrogenuhlíčitán alkalického kovu nebo jako je organická zásada, například N,N-dietyletsamin, k vázání kyseliny, která se v průběhu reakce uvolňuje. V určitých případech je vhodné přidávat jodidovou sůl, s výhodou jodid alkalického kovu. Někdy se může použít zvýšené teploty k podpoře reakční rychlosti.

V závislosti na povaze substituentu R^1 ve sloučeninách obecného vzorce I se sloučenina obecného vzorce I může převádět na kteroukoliv jinou sloučeninu tohoto obecného vzorce o sobě známými způsoby převádění funkčních skupin.

Takové transformace funkčních skupin jsou objasněny v následujícím schématu 1, kde skupina obecného vzorce



je označována symbolem L.

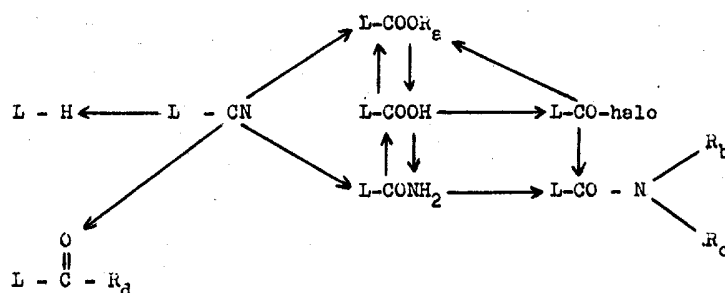


Schéma 1

ve schéma 1 znamená

- R_e nižší alkylovou skupinu nebo aryl nižší alkylovou skupinu,
- R_b atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo aryl nižší alkylovou skupinu,
- R_c nižší alkylovou skupinu nebo aryl nižší alkylovou skupinu a
- R_d atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, aryllovou skupinu nebo aryl nižší alkylovou skupinu.

Nitrilová funkční skupina se může převádět na atom vodíku o sobě známou redukční dekyanací, jak je popsáno například v J. Am. Chem. Soc., 56, str. 1 614 až 1 616 (1934) a v J. Am. Chem. Soc., 91, str. 2 059 až 2 062 (1969) za míchání a zehřívání nitrilů se sodíkem nebo s natriumamidem v přítomnosti vysoce vroucího uhlovodíku, jako je například metylbenzen.

Nitrilová funkční skupina se také může převádět na aminokarbonylovou funkční skupinu hydrolýzou nitrilové funkční skupiny v prostředí silné kyseliny. Takto získané aminos-karbonylová sloučenina se dále může hydrolyzovat ve slabě kyselém prostředí, čímž se získá odpovídající karboxylová kyselina. Karboxylová kyselina se může uvolnit přímo z nitrilu hydrolýzou nitrilu ve slabě kyselém vodném prostředí, zatímco ester se může odvodit z nitrilu alkoholýzou výchozího nitrilu.

Karboxylová funkční skupina se může převádět na esterovou skupinu, na amidovou funkční skupinu nebo na halogenkarbonylovou funkční skupinu o sobě známým způsobem, např. mícháním a popřípadě zahříváním výchozí karboxylové kyseliny se vhodným alkoholem, popřípadě s aminem a s halogenačním činidlem. Vhodnými halogenačními činidly jsou například fosforylchlorid, fosforpentabromid, tionylchlorid a podobné sloučeniny. Funkční skupina karboxylové kyseliny se také může převádět na esterovou funkční skupinu reakcí výchozí karboxylové kyseliny s vhodným alkylhalogenidem nebo aryl nižším alkylhalogenidem v přítomnosti zásady, jako je například metoxid sodný.

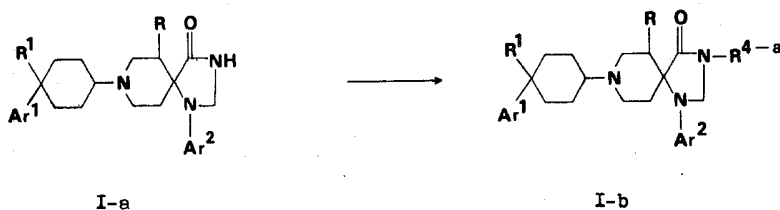
Halogenkarbonylová funkční skupina se může převádět na amidovou funkční skupinu nebo na esterovou funkční skupinu mícháním a popřípadě zahříváním výchozí halogenkarbonylové sloučeniny s vhodným aminem, popřípadě se vhodným alkoholem. Esterová a amidová funkční skupina se mohou převádět na karboxylovou funkční skupinu o sobě známým způsobem hydrolýzy, například mícháním a zahříváním výchozího esteru v kyselém nebo v alkalickém vodném prostředí.

Sekundární a terciární amidová skupina se může připravit N-alkylací primárního amidu popřípadě N-alkylací sekundární amidové sloučeniny o sobě známým způsobem N-alkylace.

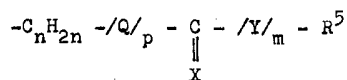
Kyanidová funkční skupina se může převádět na formylovou funkční skupinu o sobě známými způsoby, například mícháním výchozího nitrilu v přítomnosti litiumaluminiumhydridu nebo lithiumtrietoxysulfátu ve vhodném rozpouštědle, jako je například 1,1'-oxybisetan.

Nižší alkylkarbonylová, arylkarbonylová a aryl nižší alkylkarbonylová funkční skupina se může odvodit od nitrilové funkční skupiny reakcí výchozího nitrilu se vhodným nižším alkylhalogenidem, arylhalogenidem nebo aryl nižším alkylhalogenidem v přítomnosti hořčíku o sobě známým způsobem Grignardovy reakce.

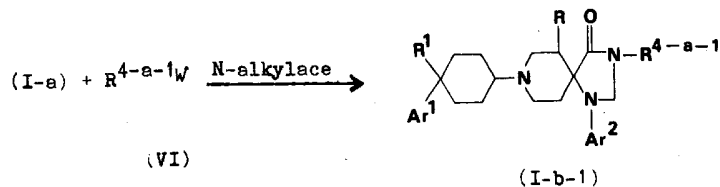
Sloučeniny obecného vzorce I, kde A znamená skupinu vzorce (b) a kde R^4 znamená atom vodíku, tedy sloučeniny obecného vzorce I-a, se mohou převádět na sloučeniny obecného vzorce I, kde A znamená skupinu obecného vzorce (b) a kde R^4 má jiný význam než atom vodíku a má symbol R^{4-a} a sloučeniny obecný vzorec I-b



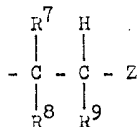
Sloučeniny obecného vzorce I-b, kde R^{4-a} má shora uvedený význam, za podmínky, že ve skupině obecného vzorce



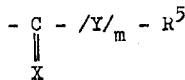
n neznamená nulu, mají symbol R^{4-a} označovaný jako R^{4-a-1} a mají obecný vzorec I-b-1, se připravují reakcí vhodné sloučeniny obecného vzorce I-a se sloučeninou obecného vzorce VI o sobě známým N-alkylačním procesem, jak shora popsáno pro reakci sloučeniny obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce III



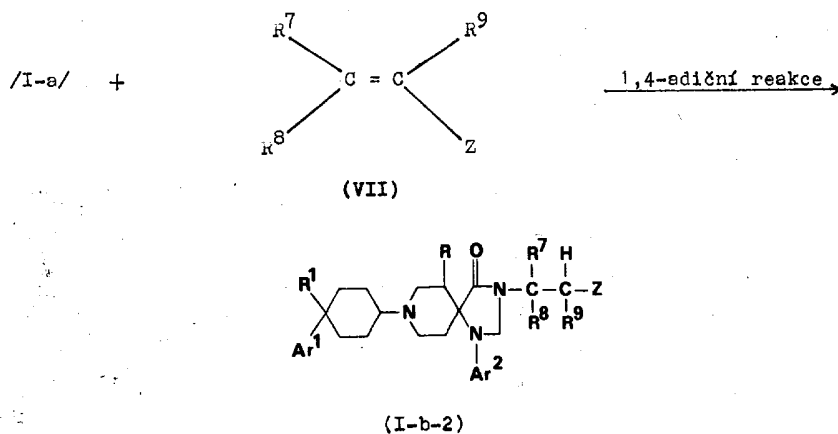
Sloučeniny obecného vzorce I-b, kde R^{4-a} znamená skupinu obecného vzorce



kde R^7 , R^8 , R^9 znamenají každý, na sobě nezávisle, atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, za podmínky že celkový počet atomů uhlíku není větší než 4, a Z znamená kyano-skupinu nebo skupinu obecného vzorce

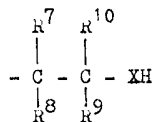


se označují obecným vzorcem I-b-2, se mohou také připravit 1,4-adiční reakcí sloučeniny obecného vzorce VII na sloučeninu obecného vzorce I-a

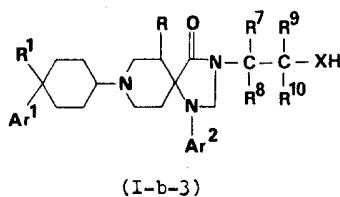
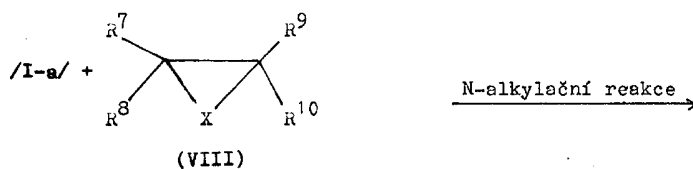


1,4-adiční reakce se může obecně provádět mícháním a s výhodou zahříváním reakčních složek ve vhodném rozpouštědle, jako je například éter, například 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, alkohol, například metanol, 2-propanol, alifatický, alicyklický, nebo aromatický uhlovodík, jako je například cyklohexan, pentan, metylbenzen, v přítomnosti vhodné zásady, jako je například N,N,N-trimetylbenzenmetanaminiumhydroxid.

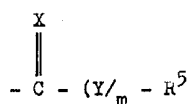
Sloučeniny obecného vzorce I-b, kde R^{4-a} znamená skupinu obecného vzorce



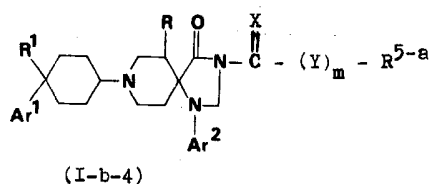
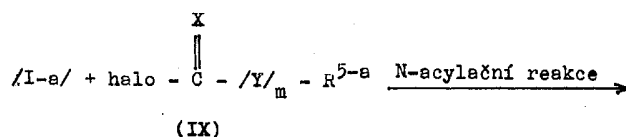
kde R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} znamenají každý, na sobě nezávisle atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, s tou podmínkou, že celkový počet atomů uhlíku není vyšší než 4, a X znamená atom kyslíku nebo atom síry, se označují obecným vzorcem I-b-3 a mohou se připravit také reakcí sloučeniny obecného vzorce I-a se sloučeninou obecného vzorce VIII o sobě známým způsobem N-alkylace.



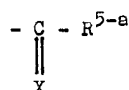
Sloučeniny obecného vzorce I-b, kde R^{4-a} znamená skupinu obecného vzorce



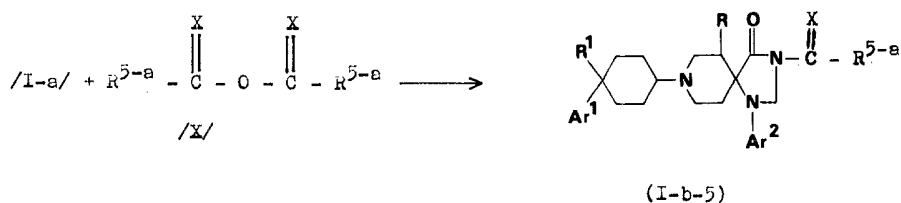
za podmínky, že R^5 má jiný význam než atom vodíku, přičemž toto R^5 se označuje symbolem R^{5-a} a takové sloučeniny se označují obecným vzorcem I-b-4, se také mohou připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce I-a se sloučeninou obecného vzorce IX, kde halo znamená atom chloru, bromu nebo jodu o sobě známou N-acylační reakcí mícháním a zahříváním reakčních složek v přítomnosti inertního rozpouštědla, jako jsou například étery, například 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, alifatické, alicyklické a aromatické uhlovodíky, například pentan, cyklohexan, metylbenzen.



Sloučeniny obecného vzorce I-b, kde R^{4-a} znamená skupinu obecného vzorce

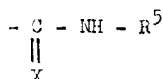


se označují obecným vzorcem I-b-5 a mohou se také připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce I-a se sloučeninou obecného vzorce X

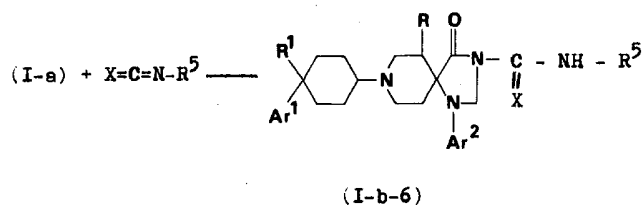


Tato reakce se může provádět mícháním a popřípadě zahříváním reakčních složek ve vhodném inertním rozpouštědle, jako je například metylbenzen, s výhodou v přítomnosti vhodné kyseliny, jako je například metylbenzensulfaminová kyselina.

Sloučeniny obecného vzorce I-b, kde znamená R^{4-a} skupinu obecného vzorce



označují se obecným I-b-6 a mohou se připravit také reakcí sloučeniny obecného vzorce XI se sloučeninou obecného vzorce I-a za míchání a popřípadě za zahřívání reakčních složek v přítomnosti vhodného rozpouštědla, jako je například metylbenzen, v přítomnosti vhodné zásady, jako je například N,N-dimetyl-4-pyrimidinamin.



Sloučeniny obecného vzorce I se mohou převádět na terapeuticky účinné netoxické adiční soli s kyselinami zpracováním vhodnou kyselinou, jako jsou například anorganické kyseliny, jako halogenovodíkové kyseliny, například kyselina chlorovodíková, bromovodíková a kyselina sírová, dusičná a fosforečná; nebo jsou organické kyseliny, například kyselina octová, propanová, 2-hydroxyoctová, 2-hydroxypropanová, 2-oxopropanová, propandiová, butandiová, /Z/-2-butandiová, /E/-2-butandiová, 2-hydroxybutandiová, 2,3-dihydroxybutandiová, 2-hydroxy-1,2,3-propantrikarboxylová, benzoová, 3-fenyl-2-propenová, alfa-hydroxybenzenoctová, metansulfonová, etansulfonová, benzensulfonová, 4-methylbenzensulfonová, cyklohexansulfaminová, 2-hydroxybenzoová, 4-amino-2-hydroxybenzoová a podobné kyseliny.

Naopak se forma soli může převádět zpracováním alkalii na formu volné zásady.

Z obecného vzorce I je zřejmé, že sloučeniny, připravené způsobem podle vynálezu, mohou být v různých stereochemicky isomerních formách.

V důsledku substituce na cyklohexylovém jádru mohou být sloučeniny ve dvou různých geometricky isomerních formách, totiž v cis formě a v trans formě.

Nadto v případě, že R znamená nižší alkylovou skupinu, jsou obsaženy další dva asymetrické atomy uhlíku. Každé z těchto chirálních center může být v R konfiguraci a v S konfiguraci, přičemž toto R a S značení se řídí pravidly popsanými R. S. Cahnem, C. Ingoldem a V. Prelogem v *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **5**, 385, 511 /1966/. V důsledku dvou asymetrických uhlíkových atomů může být piperidinový podíl v cis- a trans-formě.

Čisté stereochemicky isomerní formy sloučenin obecného vzorce I se mohou získat o sobě známými způsoby. Diastereoisomery se mohou oddělovat fyzikálními způsoby dělení jako je selektivní krystalizace a chromatografie, například protiproudým dělením a enantiomery se mohou navzájem oddělovat selektivní krystalizací svých diastereomerních solí s opticky aktivními kyselinami.

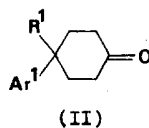
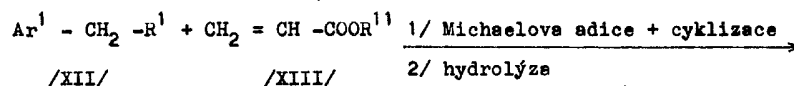
Čisté stereochemicky isomerní formy se také mohou získat z odpovídajících čistých stereochemicky isomerních forem vhodných výchozích látek za podmínky, že reakce probíhá stereospecificky.

Ve většině sloučenin a výchozích látek není stereochemická konfigurace experimentálně stanovena. V takových případech se zpravidla stanovuje stereochemická isomerní forma teprve po izolování jakožto "A" a druhá jakožto "B" bez dalšího určení skutečné stereochemické konfigurace. Index p nebo c označuje stereochemické určení piperidinového, popřípadě cyklohexylového podílu.

Stereochemicky isomerní formy sloučenin obecného vzorce I jsou přirozeně zahrnuty do rozsahu vynálezu.

Velký počet meziproduktů a výchozích látek ve shora uvedených způsobech přípravy jsou známé sloučeniny a všechny se mohou připravit o sobě známými způsoby přípravy podobných sloučenin. Četné takové způsoby přípravy budou ještě podrobně popsány.

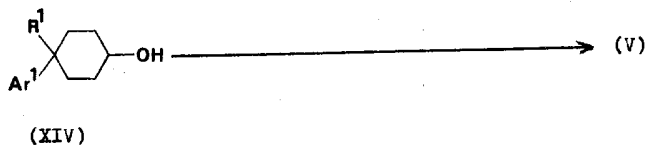
Meziprodukty obecného vzorce II se mohou připravit Michaelovou adiční reakcí vhodného arylacetonitrilu obecného vzorce XII s esterem prepenové kyseliny obecného vzorce XIII, přičemž R¹¹ znamená popřípadě substituovanou nižší alkylovou skupinu a následnou hydrolýzou takto získaného cyklického reakčního produktu Michaelovy adice v kyselém prostředí.



Tato Michaelova adiční reakce se zpravidla provádí za míchání a popřípadě za zahřívání reakčních složek ve vhodném rozpouštědle, jako je například alkanol, například metanol, 1,1-dimetyletanol, jako je dále například alifatický, alicyklický nebo aromatický uhlovodík, například n-hexan, cyklohexan, metylbenzen a v přítomnosti vhodné silné zásady, jako je například hydrid sodíku, metoxid sodíku, vždy v závislosti na použitém rozpouštědle. S výhodou se reakce provádí při teplotě zpětného toku reakční směsi.

Hydrolýza se obecně provádí mícháním a zahříváním reakčního produktu Michaelovy adice ve vodném kyselém prostředí, například ve vodné chlorovodíkové kyselině.

Meziprodukt obecného vzorce V se může připravit konverzí hydroxylové funkční skupiny vhodně substituovaného cyklohexanolu obecného vzorce XIV na vhodnou reaktivní uvolňovanou skupinu W



Tato konverze hydroxylové funkční skupiny na opouštějící skupinu W se například může provádět mícháním alkoholu obecného vzorce XIV se vhodným halogenačním nebo sulfonylačním činidlem například s tionylchloridem, metansulfonylchloridem a s podobnými činidly. K neutralizaci kyseliny uvolňované v průběhu této reakce může být vhodné přidávat vhodnou zásadu do reakční směsi nebo se reakce může provádět ve vhodném alkalickém organickém rozpouštědle, jako je například pyridin,

Cyklohexanol obecného vzorce XIV se může odvodit od odpovídajícího cyklohexanonu obecného vzorce II o sobě známými způsoby.

V závislosti na povaze skupiny R^1 se může meziprodukt obecného vzorce II a obecného vzorce V převádět na jiné sloučeniny o sobě známými způsoby přeměny funkčních skupin, jak je ukázáno na schématu 1.

V některých případech může být výhodná před provedením transformace funkčních skupin chránit jiné funkční skupiny, které jsou obsaženy ve výchozí látce a potom po provedené transformaci takové chránicí skupiny opět odstranit.

Četné meziprodukty obecného vzorce III jsou popsány v amerických patentových spisech číslo 3 929 801 a 3 155 670 a v časopise Helv. Chim. Acta 1960, str. 1 298 až 1 313, přičemž všechny tyto meziprodukty se připravují obdobnými způsoby.

Sloučeniny obecného vzorce I, jejich farmaceuticky vhodné soli s kyselinami a jejich geometrické isomerní formy mají výraznou psychotropickou a antiemetickou účinnost. Taková psychotropická a antiemetická účinnost je zřejmá z výsledků experimentálních zkoušek, získaných alespoň dvěma odlišnými zkušebními postupy, například kombinovanými apomorfinovými, tryptaminovými a norepinefrinovými zkouškami u krys a apomorfinovou zkouškou u psů. Zkoušky se provádějí dále popsaným způsobem a získané experimentální výsledky jsou uvedeny v tabulce 1, 2 a 3. (Výraz s.c. v tabulkách znamená subkutánní podání.)

I. Kombinovaná apomorfinová (APO), tryptaminová (TRY) a norepinefrinová (NOR) zkouška u krys

Použitými experimentálními zvířaty při této zkoušce jsou dospělí samečci krys Wistar o hmotnosti 240 ± 10 g. Po nočním půstu se krys subkutánně ošetří (1 ml/100 g) vodným roztokem příslušné zkoušené látky (čas = nula) a umístí se do izolované pozorovací klece. Za 30 minut (čas = 30 minut) se intravenózně vstříkne 1,25 mg/kg apomorfinhydrochloridu (APO) a krys se pozorují v průběhu jedné hodiny se zřetelem na dostavení nebo na nedostavení jevu vyvolaného apomorfinem, a to třesu a stereotypního zvykání. Na konci této jednogodinové periody (čas = 90 minut) se stejným krysám vstříkne intravenózně 40 mg/kg tryptaminu (TRY) a zaznamenává se typický, tryptaminem navozený bilaterální tonický třes. Dvě hodiny po tomto ošetření (doba = 120 minut) se konečně tytéž krys ošetří intravenózním vstříknutím 1,25 mg/kg norepinefrinu (NOR) a pozoruje se možná mortalita až do uplynutí dalších 60 minut.

V tabulkách I, II a III jsou uvedeny ED_{50} hodnoty pro četné sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu. Hodnoty ED_{50} znamenají takovou dávku, která chrání 50 % krys před jevy vyvolanými apomorfinem, tryptaminem nebo norepinefrinem.

II. Apomorfinová zkouška u psa (APO-pes)

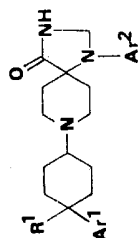
Používá se způsobu popsaného P. A. J. Janssenem a C. J. E. Niemegeersem v *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 9, str. 765 až 767 (1959).

Sloučeniny, uvedené v tabulce I, II a III se podávají subkutánně psu beagle v různých dávkách a psi se ošetřují jednu hodinu po podání zkoušené sloučeniny standardní dávkou 0,31 mg/kg apomorfinu (podaného subkutánně).

V tabulkách I, II a III jsou uvedeny hodnoty ED_{50} pro četné zkoušené sloučeniny. ED_{50} hodnota znamená dávku zkoušené sloučeniny, která chrání 50 % psů před dávením.

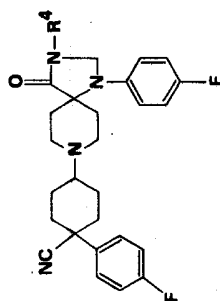
Sloučeniny uváděné v tabulkách I, II a III jsou míněny pouze příkladně a vynález tedy neomezují, nýbrž toliko objasňují vynikající antiemetické a psychotropické působení všech sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu.

Tabulka 1



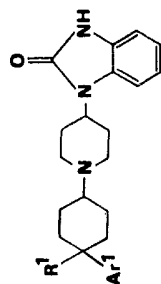
R ¹	Ar ¹	Ar ²	Geometrický isomer	Zásada nebo sůl	ED ₅₀ (APO) kryše v mg/kg s.c.	ED ₅₀ (TRY) v mg/kg s.c.	ED ₅₀ (NOR) v mg/kg s.c.	ED ₅₀ (APO) des v mg/kg s.c.
CN	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅		zásada	<10	-	-	0,001
CN	4-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅		zásada	5,0	-	-	0,007
CN	4-F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅		zásada	0,16	-	10	0,000 5
CN	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅		zásada	10	-	-	0,002
COOC ₂ H ₅	4-F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅		zásada	0,31	2,5	10	0,007
CN	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	B	zásada	0,08	2,0	-	0,000 63
COOC ₂ H ₅	C ₆ H ₅	4-F-C ₆ H ₄		zásada	1,25	5	-	0,009
COOC ₂ H ₅	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄		zásada	2,5	5	<2,5	0,003
COOCH ₃	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄		zásada	-	-	-	0,001 8
CONH ₂	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	B	zásada	-	-	-	0,008
COOn.C ₄ H ₉	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	A-B	zásada	10	-	1,25	0,008
OCH ₃	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	A-B	zásada	0,63	5	2,5	0,03
COOn.C ₃ H ₇	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	A-B	zásada	5	10	1,25	0,008
COCH ₃	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	B	HCl	2,5	-	10	0,03

Tabulka 2



R ⁴	Goemetrický isomer	Zásada/sol	ED ₅₀ (APO) krysa v mg/kg s.c.	ED ₅₀ ⁻ (TRY) v mg/kg s.c.	ED ₅₀ ⁻ (NOR) v mg/kg s.c.	ED ₅₀ (APO) - pes v mg/kg
CH ₂ CH ₂ CN	B	zásada	0,16	1,25	5	0,000 5
CH ₂ CH ₂ COOCH ₃	B	HCl	0,63	10	-	0,002
CH ₃	B	zásada	0,04	0,08	-	0,001
CH ₂ CH/CH ₃ /CN	B	zásada	0,16	0,31	-	0,000 5
CH/CH ₃ /CH ₂ COOCH ₃	B	HCl	5	10	-	0,002
CH ₂ C ₆ H ₅	B	zásada	-	-	10	0,008
CH ₂ CH ₂ COCH ₃	B	HCl.H ₂ O	-	-	-	0,002
CH ₂ CH/CH ₃ /COOCH ₃	B	HCl	<10	<10	10	0,001
CH/CH ₃ /CH ₃	B	zásada	<10	<10	10	0,001
CS-NH-CH ₃	B	zásada	-	-	-	<0,004
CO-NH-C ₆ H ₅	B	zásada	-	-	-	<0,16
CH ₂ -CO-NH ₂	B	zásada	-	-	1,25	0,000 9
CH ₂ -CO-NH-CH ₃	B	HCl	-	5	≤2,5	0,001 6
CH ₂ -CO-N/CH ₃ /2	B	HCl	<2,5	<2,5	5	0,001

T a b u l k a 3



R ¹	Ar ¹	Geometrický isomer	Zásada/sůl	ED ₅₀ (APO)-krysa v mg/kg s.c.	ED ₅₀ -(TRY) v mg/kg s.c.	ED ₅₀ -(NOR) v mg/kg s.c.	ED ₅₀ -(APO)-pes v mg/kg s.c.
CN	4-F-C ₆ H ₄	-	zásada	0,16	-	0,31	0,15
CN	4-Cl-C ₆ H ₄	-	zásada	2,5	-	0,31	>0,04
COM/CH ₃ /2	4-F-C ₆ H ₄	-	CH ₃ -CH-CH ₃ OH	-	-	1,25	-
COOC ₂ H ₅	4-F-C ₆ H ₄	-	HCl	0,31	5	2,5	0,04
CN	C ₆ H ₅	-	HCl	1,25	-	1,25	0,06
COM/CH ₃ /2	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	-	HCl.H ₂ O	-	-	5	-
COOC ₂ H ₅	C ₆ H ₅	-	zásada	1,25	5	1,25	0,25

Se zřetelem na antiemetickou a psychotropickou účinnost se sloučeniny obecného vzorce I mohou zpracovávat na různé farmaceutické přípravky vhodné pro účely podávání sloučenin obecného vzorce I.

Pro přípravu farmaceutických prostředků se účinné antiemetické nebo psychotropické množství příslušné sloučeniny obecného vzorce I, ve formě volné zásady nebo ve formě adiční soli s kyselinou, jakožto účinná složka dokonale mísí s farmaceuticky vhodnými nosiči, přičemž tyto nosiče mohou mít nejrůznější formu v závislosti na formě žádaného prostředku pro podání. Tyto farmaceutické směsi mají jednotkovou dávkovací formu vhodnou s výhodou pro podání ústní, rektální nebo pro parenterální vstřikování.

Například pro přípravu směsí pro orální dávkovací formu se může použít jakýchkoliv běžných farmaceutických prostředí, jako jsou například voda, oleje, glykoly, alkoholy a podobná prostředí pro kapelné prostředky podávané ústy, jako jsou suspenze, sirupy, elixíry, a roztoky; nebo se může použít pevných nosičů, jako jsou škroby, cukry, kaolin, mazadla, pojidla, desintegrační činidla a podobné látky v případě prášků, pilulek, kapslí nebo tablet. Pro snadné podání jsou tablety a kapsle nejvýhodnější jednotkovou dávkovací formou pro ústní podání, přičemž se zpravidla používá pevných farmaceutických nosičů.

Pro parenterální prostředky je nosičem zpravidla sterilní voda, nebo je jím alespoň z velké části, vedle jiných složek, například k napomáhání rozpouštění. Mohou se například připravovat vstřikovatelné roztoky, ve kterých nosič zahrnuje fyziologický roztok, roztok glukózy nebo směs fyziologického roztoku a roztoku glukózy. Mohou se také připravovat vstřikovatelné suspenze; v tom případě se mohou používat kapelné nosiče, suspenzační prostředky a podobné látky. Adiční soli s kyselinami sloučenin obecného vzorce I jsou pro svou zvýšenou rozpustnost ve vodě ve srovnání s odpovídající formou volné zásady, obecně vhodnější pro přípravu vodných směsí.

Je obzvláště výhodné zpracovávat shora uvedené farmaceutické prostředky na jednotkové dávkovací formy pro usnadnění podávání a rovnoměrného dávkování. Jednotkovou dávkovací formou se zde vždy míní fyzikálně oddělené jednotky vhodné pro jednotkové dávkování, přičemž každá jednotková dávka obsahuje předem stanovené množství účinné látky vypočtené se zřetelem na vyvolání žádaného terapeutického jevu, ve spojení s potřebnými farmaceutickými nosiči. Jako příklady takových jednotkových dávkovacích forem se uvádějí tablety, včetně tablet s ryskou nebo povlečených tablet, kapsle, pilulky, balíčky prášku, oplatky, vstřikovatelné roztoky nebo suspenze, čajová lžička, polévková lžice a podobné formy a jejich jednotlivé soubory.

Následující formulece příkladně uvádějí typické antiemetické a psychotropické farmaceutické prostředky v jednotkových dávkovacích formách vhodných pro systémické podání živočichům a lidem.

Ústní kapky:

Z následujících složek se získá 10 litrů ústních kapek obsahujících 5 miligramů (B)-1-(4-fluorfenyl)-4[1-(4-fluorfenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-8-yl]-cyklohexankarbonitrilu jakožto účinné látky v jednom mililitru.

Účinná látka	50 gramů
2-hydroxypropanová kyselina	2,5 mililitrů
metyl-4-hydroxybenzoát	18 gramů
propyl-4-hydroxybenzoát	2 gramy
destilovaná voda do 10 litrů	

Metyl-4-hydroxybenzoát a propyl-4-hydroxybenzoát se rozpustí v přibližně 5 litrech vody destilované a vroucí. Po ochlazení na teplotu asi 50 °C se za míchání přidá 2-hydroxypropanová kyselina a pak účinná látka. Roztok se ochladí na teplotu místnosti a doplní se na žádaný objem destilovanou vodou. Roztok se steriluje filtrací (U.S.P XVII, str. 811) a plní se do sterilních obalů.

Vstřikovatelný roztok:

Jakožto vstřikovatelného roztoku se může použít shora popsanych kapek pro ústní podání.

Kapsle:

Z následujících složek se připraví 10 000 tvrdých želatinových kapslí, přičemž každá obsahuje jako účinnou látku 20 miligramů (B)-1-(4-fluorfenyl)-4-[1-(4-fluorfenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-8-yl]cyklohexankarbonitrilu:

účinná látka	200 g
laktóza	1 000 g
škrob	300 g
mastek	300 g
stearát vápenatý	10 g

Připraví se rovnoměrná směs účinné látky a doplňujících složek a plní se do dvou-dílových tvrdých želatinových kapslí.

Tablety:

Z následujících složek se připraví 5 000 slisovaných tablet, přičemž každá obsahuje jako účinnou látku 25 miligramů (B)-1-(4-fluorfenyl)-4-[1-(4-fluorfenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-8-yl]cyklohexankarbonitrilu:

účinná látka	125 g
škrob	150 g
dihydrogenfosforečnen vápenatý hydratovaný	650 g
stearát vápenatý	35 g

Jemně práškovité složky se dobře promísí a granulují se s 10% škrobovou pastou. Granule se usuší a slisují se za vzniku tablet.

Suspenze pro ústní podání:

Z následujících složek se připraví 5 litrů suspenze pro orální podání, přičemž jedna mlá lžička (to je 5 mililitrů) obsahuje 15 miligramů (B)-1-(4-fluorfenyl)-4-[1-(4-fluorfenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-8-yl]cyklohexankarbonitrilu:

účinná látka	15,0 g
sacharóza	300,0 g
dioktylnetriumsulfojantaren	0,5 g
bentonit	22,5 g
metylparaben	7,5 g
propylparaben	1,5 g
protipěnicí emulze Antifoam A. F.	0,15 g
propylenglykol	52,0 g
žlut FD&C #5	0,1 g
cyklemát sodný	50,0 g
natriumsacharin	5,0 g
pomerančová příchut	7,5 g
filtrovaná čištěná voda k doplnění do 5 litrů	

Parabeny se rozpustí v propylenglykolu a tento roztok se přidá do roztoku natrium-cyklemátu, natriumsecharinu a sacharózy v polovičním množství celkového množství vody. Bentonit se suspenduje v horké vodě (o teplotě 85 °C) a míchá se po dobu 60 minut. Bentonitový roztok se přidá do shora uvedeného roztoku. Sulfosukcinát se rozpustí v malém množství vody a ve vzniklém roztoku se suspenduje účinná látka. Přidá se emulze proti pění Antifoam A. F., která se zředí na konzistenci omývacího roztoku minimálním množstvím vody a dobře se promíchá. Tato suspenze, obsahující účinnou látku, se přidá do shora uvedené směsi a dobře se promíchá. Přidá se žluť FD&C ~~==~~ 5 rozpustěná v malém množství vody. Přidá se pomerančová příchut' a zbylá voda k doplnění objemu a mícháním se získá homogenní směs. Směs se vnese do koloidního mlýnu a plní se do vhodných obalů.

Se zřetelem na protidávivou účinnost sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu je zřejmé, že se jich ve formě přípravků může použít k zabránění dávení u teplokrevných živočichů systemickým podáváním účinného antiemetického množství sloučeniny obecného vzorce I a jejích farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami ve směsi s farmaceuticky vhodnými nosiči.

Kromě toho se zřetelem na psychotropickou účinnost sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu, je jich možno používat také při ošetřování mentálních poruch teplokrevných živočichů trpících takovými poruchami systemickým podáváním psychotropicky účinného inhibičního množství sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami ve směsi s farmaceutickými nosiči.

Následující příklady způsob podle vynálezu objasňují evšak nijak jej neomezuji, Pokud není jinak uvedeno, jsou díly míněny vždy hmotnostně.

A. Příprava meziproduktů

P ř í k l a d 1

75 dílů etyl-4-oxo-1-piperidinkarboxylátu a 50 dílů 4-fluorbenzeneminu se přidá po kapkách do 220 dílů octové kyseliny. Vše se míchá po dobu 30 minut. Pak se přidá po kapkách roztok 25 dílů kyanidu sodného v 65 dílech vody při teplotě místnosti (exotermní reakce). Po ukončeném přidávání se přidá druhý podíl 2 dílů kyanidu sodného a vše se míchá přes noc. Reakční směs se vlije do směsi 440 dílů vody, 440 dílů roztoku hydroxidu amonného a 525 dílů trichlormetanu. Trichlormetanová fáze se oddělí a vodná vrstva se extrahuje trichlormetanem. Spojené organické vrstvy se promyjí vodou, vysuší se a odpaří se, čímž se získá 127,5 dílů etyl-4-kyano-4-(4-fluorfenylamino)-1-piperidinkarboxylátu jakožto zbytku.

127,5 dílů etyl-4-kyano-4-(4-fluorfenylamino)-1-piperidinkarboxylátu se přidá po kapkách do 360 dílů koncentrované kyseliny sírové (exotermní reakce, teplota vystoupí na 50 °C). Po ukončeném přidávání se vše míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije do rozdrčeného ledu a přidá se 250 dílů vody. Směs se alkalizuje roztokem hydroxidu sodného při teplotě 40 až 50 °C, načež se produkt vysráží, odfiltruje se, promyje se vodou a vyjme se do vroucího trichlormetanu. Tento roztok se dvakrát promyje vodou, vysuší a odpaří, čímž se získá 82,1 dílů méně čistého etyl-4-karbamoyl-4-(4-fluorfenylamino)-1-piperidinkarboxylátu.

Vzorek dvou dílů se překrystaluje z absolutního etanolu, čímž se získá 1 díl etyl-4-karbamoyl-4-(4-fluorfenylamino)-1-piperidinkarboxylátu o teplotě tání 187 °C.

Do roztoku 6,9 dílů paraformaldehydu ve 100 dílech N,N-dimetylformamidu se přidá po částech 46,3 dílů etyl-4-karbamoyl-4-(4-fluorfenylamino)-1-piperidinkarboxylátu. Směs se míchá a udržuje se na teplotě zpětného toku po dobu 20 hodin. Pak se oddestiluje 50 dílů rozpouštědla (při teplotě 142 až 152 °C). Přidá se druhý podíl 1 dílu paraformaldehydu v 50 dílech N,N-dimetylformamidu a pokračuje se v míchání při teplotě

zpětného toku po dobu 48 hodin. N,N-dimetylformamid se oddestiluje na objem přibližně 50 dílů a destilát se vlije do vody. Voda se oddekantuje a zbytek se extrahuje trichlormetanem. Extrakty se promyjí vodou, vysuší se, zfiltrují a odpaří. Zbytek se trituruje v 2,2'-oxybispropanu. Produkt se odfiltruje a překrystaluje se ze směsi benzenu a 2,2'-oxybispropanu, čímž se získá 17,5 dílů etyl-1-(4-fluorfenyl)-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]-dekan-8-karboxylátu o teplotě tání 153 °C.

P ř í k l a d 2

Do míchaného roztoku 248 dílů metyl-3-metyl-4-oxo-1-piperidinkarboxylátu v 660 dílech kyseliny octové se přidá 150 dílů 4-fluorbenzenaminu a vše se míchá po dobu 30 minut. Po ochlazení ledovou vodou se při teplotě místnosti po kapkách přidá roztok 69 dílů kyanidu sodného ve 195 dílech vody. Po ukončeném přidávání se v míchání pokračuje při teplotě místnosti přes weekend. Pevný produkt se odfiltruje, a promyje se 2,2'-oxybispropanem a petroléterem, čímž se získá 230 dílů metyl-4-kyano-4-[(4-fluorfenyl)amino]-3-metyl-1-piperidinkarboxylátu o teplotě tání 90 °C.

Do 1 800 dílů koncentrované kyseliny sírové se přidá po částech 320 dílů metyl-4-kyano-4-[(4-fluorfenyl)amino]-3-metyl-1-piperidinkarboxylátu, přičemž se teplota nechá stoupnout na 50 °C. Po ukončeném přidávání se v místnosti pokračuje nejdříve po dobu 5 hodin při teplotě 50 °C a pak přes noc, přičemž se teplota nechá klesnout na teplotu místnosti. Reakční směs se nalije na rozdrcený led, alkalizuje se koncentrovaným roztokem hydroxidu smonného při teplotě pod 40 °C a produkt se extrahuje trichlormetanem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se, zfiltruje se a odpaří se. Polopevný zbytek se vaří ve 400 dílech 2-propanonu.

1. Po ochlazení na teplotu místnosti se nerozpuštěný produkt odfiltruje (filtrát se oddělí) a vaří se ve 400 dílech acetonitrilu. Po ochlazení na teplotu místnosti se produkt odfiltruje a vaří se v 1 200 dílech 2-propanolu. Nerozpuštěný podíl se odfiltruje a vyhodí se. Po ochlazení filtrátu se produkt vysráží. Odfiltruje se a vysuší se, čímž se získá 21,3 díly B-metyl-4-(aminokarbonyl)-4-[(4-fluorfenyl)amino]-3-metyl-1-piperidinkarboxylát o teplotě tání 223,5 °C.

2. Z filtrátu, který se podle odstavce 1 oddělil, se vysráží produkt. Odfiltruje se a překrystaluje se ze 160 dílů acetonitrilu, čímž se získá 20,5 dílů A-metyl-4-(aminokarbonyl)-4-[(4-fluorfenyl)amino]-3-metyl-1-piperidinkarboxylát o teplotě tání 189,5 °C.

P ř í k l a d 3

Směs 22,3 dílů A-metyl-4-(aminokarbonyl)-4-[(4-fluorfenyl)amino]-3-metyl-1-piperidinkarboxylátu, 86 dílů formaldehydového roztoku 40% a 47 dílů N,N-dimetylformamidu se míchá při teplotě zpětného toku po dobu tří dnů. Reakční směs se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v metylbenzenu a ve vodě. Methylbenzenová fáze se oddělí, promyje se vodou, vysuší se, zfiltruje se a odpaří se. Tím se získá 27 dílů A-metyl-1-(4-fluorfenyl)-3-(hydroxymetyl)-6-metyl-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-8-karboxylátu ve formě olejovitého zbytku.

Podobným způsobem se také připraví B-metyl-1-(4-fluorfenyl)-3-(hydroxymetyl)-6-metyl-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-8-karboxylát ve formě olejovitého zbytku.

P ř í k l a d 4

Směs 27 dílů A-metyl-1-(4-fluorfenyl)-3-(hydroxymetyl)-6-metyl-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-8-karboxylátu, 43 dílů hydroxidu draselného a 276 dílů 2-propanolu se míchá a zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 5,5 hodin. Reakční směs se odpaří. Zbytek se

rozpuští ve 250 dílech vody. 2-propenol se dále odpaří. Vodný roztok se míchá při teplotě 80 °C po dobu 30 minut za tlaku okolí. Nechá se ochladit na teplotu místnosti a produkt se extrahuje dichlormetanem. Extrakt se postupně promyje vodou a zředěným roztokem chlorovodíkové kyseliny a odlije se od určitého množství vysráženého dehtu. Vodná, kyselá fáze se oddělí, alkalizuje se zředěným roztokem hydroxidu sodného a produkt se opět extrahuje dichlormetanem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se, zfiltruje se a odpaří se. Olejovitý zbytek se překrystaluje z 12 dílů acetonitrilu, čímž se získá 7,8 dílů A-1-(4-fluorfenyl)-6-metyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-onu o teplotě tání 156 °C.

Podobným způsobem se také připraví B-1-(4-fluorfenyl)-6-metyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-on o teplotě tání 172,6 °C.

P ř í k l a d 5

Do míchané a chlazené směsi o teplotě pod 5 °C 16 dílů etyl-1-(4-fluorfenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-8-karboxylátu, 200 dílů dimetylsulfoxidu a 200 dílů benzenu se přidá 3,5 dílů 50% disperze hydridu sodíku. Po míchání po dobu jedné hodiny při teplotě pod 5 °C se po kapkách přidá 10 dílů jodmetanu při uvedené teplotě. Po ukončeném přidávání se v míchání pokračuje přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije do vody a vrstvy se oddělí. Vodná fáze se extrahuje metylbenzenem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se, zfiltruje se a odpaří se, čímž se získá 14,7 dílů (88 %) etyl-1-(4-fluorfenyl)-3-metyl-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-8-karboxylátu jakožto zbytek.

Podobným způsobem se také připraví etyl-1-(4-fluorfenyl)-4-oxo-3-(fenylmetyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-8-karboxylátu jakožto zbytek.

P ř í k l a d 6

Směs 14,7 dílů etyl 1-(4-fluorfenyl)-3-metyl-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-8-karboxylátu, 16 dílů hydroxidu sodného a 160 dílů 1-butanolu se míchá při teplotě zpětného toku po dobu 4 hodin. Reakční směs se odpaří a zbytek se vyjme do vody. Produkt se extrahuje trichlormetanem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se, zfiltruje se a odpaří se. Zbytek se překrystaluje ze směsi 2,2'-oxybispropanu a metanolu, čímž se získá 2,7 dílů (23 %) 1-(4-fluorfenyl)-3-metyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-onu.

Podobným způsobem se také připraví:

1-(4-fluorfenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-on a 1-(4-fluorfenyl)-3-(fenylmetyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-on ve formě monohydrochloridu o teplotě tání 185 °C.

P ř í k l a d 7

Směs 221 dílů 4-fluorbenzenacetonitrilu, 700 dílů 30% roztoku metoxidu sodného a 900 dílů dimetylbenzenu se míchá po dobu 5 minut. Pak se přidá po kapkách 309 dílů metyl-2-propenoátu (exotermní reakce: teplota vystoupí na 65 °C. Po ukončeném přidávání se v míchání pokračuje přes noc při teplotě zpětného toku. Metanol se oddestilovává až do dosažení vnitřní teploty 110 °C. Po ochlazení se přidá po kapkách 1 000 dílů 6N roztoku chlorovodíkové kyseliny a vše se míchá při teplotě zpětného toku po dobu 5 minut. Po ochlazení se vrstvy oddělí. Organická vrstva se vysuší, zfiltruje se a odpaří se. Zbytek se míchá při teplotě zpětného toku po dobu 4 hodin spolu s 500 díly kyseliny octové, 500 díly vody a 500 díly roztoku chlorovodíkové kyseliny. Po ochlazení se produkt extrahuje trichlormetanem. Extrakt se promyje postupně vodou, zředěným roztokem hydroxidu sodného a opět vodou až do dosažení neutrální reakce, vysuší se, zfiltruje se a odpaří se. Zbytek se překrystaluje z 2-propanolu, čímž se získá 134,5 dílů 1-(4-fluorfenyl)-4-oxo-cyklohexankarbonitrilu o teplotě tání 91,8 °C.

Stejným způsobem za použití ekvivalentních množství vhodných výchozích látek se také připraví:

4-oxo-1-(2-tienyl)cyklohexankarbonitril ve formě zbytku,
4-oxo-1-[4-(fenylmetoxy)fenyl]-1-cyklohexankarbonitril ve formě zbytku,
4-benzoyl-4-(4-fluorfenyl)cyklohexanon ve formě zbytku,
1-(2-naftalenyl)-4-oxocyklohexankarbonitril ve formě zbytku,
4-oxo-1-(2-pyridinyl)-1-cyklohexankarbonitril o teplotě tání 90,1 °C.

P ř í k l a d 8

Směs 65 dílů 4-oxo-1-[4-(fenylmetoxy)fenyl]-1-cyklohexankarbonitrilu, 15,7 dílů 1,2-etandiolu, 0,2 dílů 4-metylbenzensulfonové kyseliny a 360 dílů metylbenzenu se míchá a zahřívá na teplotu zpětného toku přes noc za použití separátoru vody. Reakční směs se ochladí, postupně se promyje vodou, 5% roztokem hydroxidu sodného a opět vodou, vysuší se, zfiltruje se a odpaří se. Zbytek se překrystaluje z 2-propanolu, čímž se získá 33,5 dílů (47 %) 8-[4-(fenylmetoxy)fenyl]-1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-8-karbonitrilu.

Podobným způsobem se také připraví:

8-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-8-karbonitril ve formě zbytku a
8-(4-fluorfenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-8-karbonitril o teplotě tání 96,6 °C.

P ř í k l a d 9

Směs 283,5 dílů 9-(4-metoxyfenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-8-karbonitrilu, 168 dílů hydroxidu draselného a 100 dílů 1,2-etandiolu se míchá při teplotě zpětného toku po dobu 24 hodin. Reakční směs se ochladí, nalije se do vody a zfiltruje se. Filtrát se okyselí koncentrovaným roztokem chlorovodíkové kyseliny a produkt se extrahuje trichlormetanem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se, zfiltruje se a odpaří se. Zbytek se suspenduje v 2-propanolu. Produkt se odfiltruje a usuší se, čímž se získá 245 dílů (83,8 %) 8-(4-metoxyfenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-8-karboxylové kyseliny.

Podobným způsobem se také připraví:

8-(4-fluorfenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-8-karboxylová kyselina jakožto zbytek.

P ř í k l a d 10

Do míchaného roztoku metoxidu sodného, předem připraveného z 1,3 dílů sodíku ve 160 dílech metanolu, se přidá 13 dílů 1-(4-fluorfenyl)-4-oxocyklohexankarboxylové kyseliny a vše se míchá při teplotě zpětného toku po dobu jedné hodiny. Po ochlazení na teplotu místnosti se po kapkách přidá 22,8 dílů jodmetanu. Po ukončeném přidávání se směs zahřívá na teplotu zpětného toku a v míchání se pokračuje přes noc při teplotě zpětného toku. Reakční směs se odpaří a zbytek se vyjme do trichlormetanu. Organická fáze se promyje postupně vodou, 5% roztokem hydroxidu sodného a opět vodou, vysuší se, zfiltruje se a odpaří se. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití trichlormetanu jako elučního činidla. Čisté frakce se shromažďují a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 5 dílů (36 %) metyl-1-(4-fluorfenyl)-4-oxocyklohexankarboxylátu ve formě olejovitého zbytku.

Stejným způsobem za použití ekvivalentních množství vhodných výchozích látek se také připraví:

butyl-1-(4-fluorfenyl)-4-oxocyklohexankarboxylát jakožto zbytek a
propyl-1-(4-fluorfenyl)-4-oxocyklohexankarboxylát.

P ř í k l a d 11

Směs 245 dílů 8-(4-metoxyfenyl)-1,4-dioxaspiro 4,5 -dekan-8-karboxylové kyseliny, 150 dílů tionylchloridu a 1 350 dílů benzenu se míchá nejdříve po dobu 30 minut při teplotě místnosti a po další 4 hodiny při teplotě zpětného toku. Reakční směs se odpaří, čímž se získá 275 dílů 8-(4-metoxyfenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5] dekan-8-karbonylchloridu jakožto zbytek.

Podobným způsobem se také připraví:

8-(4-fluorfenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5] dekan-8-karbonylchlorid jakožto zbytek.

P ř í k l a d 12

Do míchané a chlazené směsi o teplotě nižší než 0 °C 49,5 dílů N-metylmetylenaminového 40% roztoku, 93 dílů uhlíčitane sodného a 1 000 dílů vody se po kapkách přidává roztok 124 dílů 8-(4-metoxyfenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5] -dekan-8-karbonylchloridu v 675 dílech metylbenzenu. Po ukončeném přidávání se v míchání pokračuje přes noc při teplotě místnosti. Vrstvy se rozdělí a organická fáze se promyje vodou, vysuší se, zfiltruje se a odpaří se, čímž se získá 128 dílů (100 %) 8-(4-metoxyfenyl)-N,N-dimetyl-1,4-dioxaspiro[4,5]-dekan-8-karboxamidu jakožto zbytek.

P ř í k l a d 13

Do 120 dílů absolutního etanolu se přidá po kapkách roztok 102 dílů 8-/4-fluorfenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5] dekan-8-karbonylchloridu v 270 dílech metylbenzenu ze chlazení. Když je přidávání ukončeno, míchá se směs po dobu 24 hodin při teplotě zpětného toku. Reakční směs se ochladí, promyje se vodou, vysuší se, zfiltruje se a odpaří, čímž se získá 95 dílů (90,6 % etyl 8-(4-fluorfenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5] dekan-8-karboxylátu jakožto zbytek.

P ř í k l a d 14

Do míchané směsi 7,3 dílů hořčičku a 350 dílů 1,1'-oxybisetanu se přidá po kapkách 43 dílů jodmetanu v prostředí dusíku. Reakce se udržuje na teplotě zpětného toku ve vodní lázni. Po udržování na teplotě zpětného toku po dobu 30 minut se přidá 270 dílů benzenu. 1,1'-oxybisetan se oddestiluje až do dosažení vnitřní teploty 74 °C. Pak se přidá roztok 26 dílů 8-(4-fluorfenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5] dekan-8-karbonitrilu v 45 dílech benzenu. Vše se míchá a udržuje na teplotě zpětného toku přes noc. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá po kapkách roztok 39 dílů chlorovodíkové kyseliny ve 100 dílech vody (silně exotermické). Po ukončeném přidání se pokračuje v míchání přes noc při teplotě zpětného toku. Reakční směs se ochladí a vrstvy se rozdělí. Vodná fáze se extrahuje metylbenzenem. Spojené organické fáze se promyjí vodou, vysuší se, zfiltrují a odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití trichlormetanu jako elučního prostředku. Čistá frakce se shromáždí a eluční činidlo se odpaří. Olejovitý zbytek se míchá se 150 díly 6N roztoku chlorovodíkové kyseliny a 150 díly octové kyseliny. Vše se míchá po dobu 24 hodiny při teplotě zpětného toku. Po ochlazení se produkt extrahuje trichlormetanem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se, zfiltruje se a odpaří se. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití trichlormetanu jako elučního činidla. Čistá frakce se shromáždí a eluční činidlo se odpaří, čímž se získá 3,5 dílů (15 %) 4-acetyl-4-(4-fluorfenyl)-cyklohexanonu jako olejovitého zbytku.

P ř í k l a d 15

Do míchané a horké směsi o teplotě $\pm 65^{\circ}\text{C}$ 60 dílů 50% roztoku natriumemidu v dimethylbenzenu a 315 dílů metylbenzenu se přidá po kapkách 33,5 dílů 8-[4-(fenylmetoxy)-fenyl]-1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-8-karbonitrilu. Po ukončeném přidávání se pokračuje v míchání po dobu 24 hodin při teplotě zpětného toku. Reakční směs se ochladí, přidá se přibližně 16 dílů metanolu po kapkách a vše se vlije na směs ledu a vody. Produkt se extrahuje trichlormetanem. Extrakt se vysuší, zfiltruje se a odpaří se, čímž se získá 27 dílů (87 %) 8-[4-(fenylmetoxy)fenyl]-1,4-dioxaspiro[4,5]dekanu jakožto zbytek.

P ř í k l a d 16

Do míchané a horké směsi o teplotě $\pm 100^{\circ}\text{C}$ 101 dílu sodíku a 450 dílů metylbenzenu se přidá po kapkách roztok 189 dílů 8-(4-fluorfenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-8-karbonitrilu v 450 dílech metylbenzenu a 100 dílech absolutního etanolu (teplota zůstane na přibližně 90°C). Pak se přidá postupně a po kapkách 260 dílů absolutního etanolu a 160 dílů metanolu. Po ukončeném přidávání se v míchání pokračuje přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije do směsi ledu a vody a produkt se extrahuje trichlormetanem. Extrakt se promyje postupně chlorovodíkovou kyselinou ve formě 5% roztoku, 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se, zfiltruje se a odpaří se, čímž se získá 167 dílů 8-(4-fluorfenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dekanu o teplotě tání nižší než 60°C .

Podobným způsobem se také připraví:

8-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dekan jakožto zbytek.

P ř í k l a d 17

Směs 40 dílů 8-(4-fluorfenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-8-karboxylové kyseliny, 100 dílů 6N roztoku chlorovodíkové kyseliny a 100 dílů octové kyseliny se míchá při teplotě zpětného toku přes noc. Reakční směs se ochladí a produkt se extrahuje trichlormetanem. Extrakt se promyje třikrát vodou, vysuší se, zfiltruje a odpaří, čímž se získá 17 dílů (50 %) 1-(4-fluorfenyl)-4-oxocyklohexankarboxylové kyseliny jakožto zbytek.

P ř í k l a d 18

Směs 95 dílů etyl-8-(4-fluorfenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-8-karboxylátu, 66 dílů kyseliny octové, 34 dílů vody a 180 dílů tetrahydrofuranu se míchá při teplotě zpětného toku po dobu 18 hodin. Reakční směs se ochladí, nalije se do vody a produkt se extrahuje trichlormetanem. Extrakty se postupně promyjí vodou, roztokem hydrogenuhličitanu sodného a opět vodou, vysuší se, zfiltrují a odpaří. Zbytek se destiluje, čímž se získá 11,3 dílů (+3,9 %) etyl-1-(4-fluorfenyl)-4-oxocyklohexankarboxylátu o teplotě varu 175 až 185°C za tlaku 0,27 kPa.

P ř í k l a d 19

Směs 160 dílů 8-(4-fluorfenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dekanu 72 dílů chlorovodíkové kyseliny, 800 dílů etanolu a 800 dílů vody se míchá při teplotě zpětného toku po dobu 2 hodin a 30 minut. Pak se po kapkách přidá 72 dílů kyseliny sírové. Po ukončeném přidávání se v míchání při teplotě zpětného toku pokračuje po dobu jedné hodiny. Reakční směs se ochladí, nalije se do vody a produkt se extrahuje trichlormetanem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se, zfiltruje se a odpaří se. Zbytek se destilačně rozdělí, čímž se získá 68,5 dílů 4-(4-fluorfenyl)cyklohexanonu o teplotě varu 110°C za tlaku 0,135 kPa.

Podobným způsobem se také připraví:

4-[4-(fenylmetoxy)fenyl]-1-cyklohexanon jakožto zbytek,
4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-cyklohexanon o teplotě tání 102 °C a
1-(4-metoxyfenyl)-N,N-dimetyl-4-oxo-1-cyklohexanokarboxamid jakožto zbytek.

P ř í k l a d 20

Do míchané směsi 75 dílů 4-(4-metoxyfenyl)cyklohexanolu a 1 000 dílů pyridinu se přidá po kapkách 62 dílů metansulfonylchloridu (exotermická reakce, teplota se zvýší na 40 °C). Po ukončeném přidávání se směs zahřeje na 65 °C a v míchání se pokračuje po dobu dvou hodin, přičemž v průběhu této doby směs zchladne na teplotu místnosti. Reakční směs se odpaří a do zbytku se přidá 1 000 dílů vody. Produkt se extrahuje dichlormetanem. Extrakt se promyje vodou, vysuší, zfiltruje a odpaří. Zbytek se překrystaluje z 2-propanolu, čímž se získá 80,5 dílů 4-(4-metoxyfenyl)cyklohexylmetansulfonátu.

P ř í k l a d 21

Směs 7 dílů 4-fenylcyklohexanonu, 8,8 dílů 1-(4-piperidinyl)-2H-benzimidazol-2-onu, 0,3 dílů 4-metylbenzensulfonové kyseliny a 225 dílů metylbenzenu se míchá za teploty zpětného toku po dobu 40 hodin za použití separátoru vody. Reakční směs se ochladí a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, čímž se získá 15 dílů 1-[(4-fenyl-1-cyklohexenyl)-4-piperidinyl]-2H-benzimidazol-2-onu jako zbytku.

Stejným způsobem za použití ekvivalentních množství vhodných výchozích látek se také připraví:

4-[4-(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]-1-(4-fluorfenyl)-3-cyklohexen-1-karbonitril jakožto zbytek,

1-(4-chlorfenyl)-4-[4-(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]-3-cyklohexen-1-karbonitril jako zbytek,

1-(4-chlorfenyl)-4-[4-(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]-N,N-dimetyl-3-cyklohexanokarboxamid jako zbytek;

1,3-dihydro-1-[1-[4-(4-(fenylmetoxyfenyl)fenyl)-1-cyklohexenyl]-4-piperidinyl]-2H-benzimidazol-2-on jako zbytek a

4-[4-(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]-1-(4-metoxyfenyl)-N,N-dimetyl-3-cyklohexanokarboxamid jako zbytek.

P ř í k l a d 22

Směs 5 dílů 4-oxo-1-fenyl-1-cyklohexanokarbonitrilu, 5,8 dílů 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-onu, 0,1 dílu 4-metylbenzensulfonové kyseliny a 225 dílů metylbenzenu se míchá při teplotě zpětného toku přes noc za použití separátoru vody. Reakční směs se ochladí a odpaří se, čímž se získá 10,35 dílů 4-(4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-8-yl)-1-fenyl-3-cyklohexen-1-karbonitrilu jako zbytku.

Stejným způsobem za použití ekvivalentních množství vhodných výchozích látek se také připraví:

1-fenyl-8-(4-fenyl-1-cyklohexenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-on jako zbytek,

4-(4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-8-yl)-N,N-dimetyl-1-fenyl-3-cyklohexen-1-karboxamid jako zbytek,

1-(4-chlorfenyl)-4-(4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]-dec-8-yl)-3-cyklohexen-karbonitril jako zbytek,

1-(4-fluorfenyl)-4-(4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]-dec-8-yl)-3-cyklohexen-1-karbonitril jako zbytek a

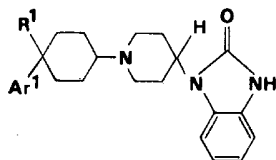
1-(4-metoxyfenyl)-4-(4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]-dec-8-yl)-3-cyklohexen-1-karbonitril jako zbytek.

B. Příprava finálních sloučenin

P ř í k l a d 23

Do 1 dílu roztoku 2 dílů tiofenu ve 40 dílech etenolu se přidá 3,2 dílů 4-(4-fluorfenyl)-4-hydroxy-1-cyklohexanonu, 3,3 díly 1,3-dihydro-1-(4-piperidiny)-2H-benzimidazol-2-onu a 200 dílů metanolu. Směs se hydrogenuje ze tlaku okolí a při teplotě místnosti v přítomnosti 2 dílů paladia na uhlí jakožto katalyzátoru (10%). Po přijetí vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje přes Hyflo a filtrát se odpaří. Zbytek se převede na hydrochloridovou sůl v 2-propanolu, 2,2'-oxybispropenu a 2-propenonu. Sůl se odfiltruje a vysuší, čímž se získá 2,8 dílů (41,8 %) 1-[1-[4-(4-fluorfenyl)-4-hydroxycyklohexyl]-4-piperidiny]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on hydrochloridu o teplotě tání vyšší než 300 °C.

Stejným způsobem redukční aminaci a za použití ekvivalentních množství vhodných výchozích látek se také připraví:



R ¹	Ar ¹	Zásada nebo sůl	Teplota tání °C
H	4-F-C ₆ H ₄	zásada	189,8
COOC ₂ H ₅	4-F-C ₆ H ₄	HCl	263,2
H	1,3-benzodioxol-5-yl	zásada	189,7
H	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	zásada	252,8
CN	C ₆ H ₅	HCl	300,6
COOC ₂ H ₅	C ₆ H ₅	zásada	212,7

P ř í k l a d 24

Do jednoho dílu roztoku 2 dílů tiofenu ve 40 dílech etanolu se přidá 2,2 dílů 1-(4-fluorfenyl)-4-oxocyklohexankarbonitrilu, 2,7 dílů 1-(4-fluorfenyl)-3-metyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-onu a 90 dílů 2-metoxyetanolu. Směs se hydrogenuje za tlaku okolí při teplotě 50 °C v přítomnosti 2 dílů paladia na uhlí jakožto katalyzátoru (10%). Po přijetí vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií přes silikagel za použití směsi trichlormetanu a metanolu v objemovém poměru 98:2 jakožto elučního činidla. První frakce (A-isomer) se shromáždí a eluční činidlo se odpaří. Zbytek se překrystaluje ze směsi 2,2'-oxybispropenu a metanolu, čímž se získá 0,5 dílů (11 %) (A)-1-(4-fluorfenyl)-4-[1-(4-fluorfenyl)-3-metyl-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]-dec-8-yl]cyklohexankarbonitrilu o teplotě tání 187,1 °C.

Druhá frakce (B-isomer) se shromáždí a eluční činidlo se odpaří. Zbytek se překrystaluje ze směsi 2,2'-oxybispropenu a metanolu, čímž se získá 1,5 dílů (33 %) (B)-1-(4-fluorfenyl)-4-[1-(4-fluorfenyl)-3-metyl-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]-dec-8-yl]cyklohexankarbonitrilu o teplotě tání 158,5 °C.

Podobným způsobem se také připraví:

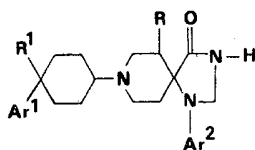
(A)-8-[4-acetyl-4-(4-fluorfenyl)cyklohexyl]-1-(4-fluorfenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-on monohydrochlorid o teplotě tání 258,9 °C a

(B)-8-[4-acetyl-4-(4-fluorfenyl)cyklohexyl]-1-(4-fluorfenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-on monohydrochlorid o teplotě tání 286 °C.

P ř í k l a d 25

Do jednoho dílu 2 dílů tiofenu ve 40 dílech etanolu se přidá 4,35 dílů 1-(4-fluorfenyl)-4-oxocyklohexankarbonitrilu, 6,3 dílů 1-(4-fluorfenyl)-3-(fenylmetyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-on-monochloridu, 5 dílů octanu draselného a 100 dílů 2-metoxyetanolu. Směs se hydrogenuje za tlaku okolí a při teplotě 50 °C v přítomnosti 2 dílů paladia na uhlí jakožto katalyzátoru (10 %). Po přijetí vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se vyjme do vody a alkalizuje se hydroxidem sodným. Produkt se promyje vodou, vysuší se a odpaří. Zbytek se překrystaluje ze směsi 2,2'-oxybispropenu a metanolu, čímž se získá 4,5 dílů (49 %) (B)-1-(4-fluorfenyl)-4-[1-(4-fluorfenyl)-4-oxo-3-(fenylmetyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]-dec-8-yl]cyklohexankarbonitrilu o teplotě tání 131 °C.

Stejným způsobem redukční aminaže za použití ekvivalentních množství vhodných výchozích látek se také připraví

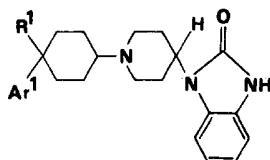


R ¹	Ar ¹	Ar ²	R	Zásada nebo sůl	Stereo- isomer	Teplota tání °C
H	4-F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	zásada	-	234,5
H	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	zásada	-	251,4
COOC ₂ H ₅	4F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	zásada	-	209,2
CN	4F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	H	zásada	B	224,7
COOH	C ₆ H ₅	4-F-C ₆ H ₄	H	HCl	-	287,8
COOC ₂ H ₅	C ₆ H ₅	4-F-C ₆ H ₄	H	zásada	-	226,5
CO-C ₆ H ₅	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	H	zásada	-	219,1
CN	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	H	zásada	Ac	234,3
OH	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	H	HCl	-	268,8
COOH	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	H	HCl.H ₂ O	-	282,8
COOC ₂ H ₅	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	H	zásada	-	214,5
COOCH ₃	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	H	zásada	-	221,5
COOn.C ₄ H ₉	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	H	zásada	A-B	174,5
COOn.C ₃ H ₇	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	H	zásada	A+B	188,7
OCH ₃	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	H	zásada	A+B	211 až 242
CN	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	H	zásada	A+B	-
H	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	zásada	-	216,7
CN	2-naftalenyl	4F-C ₆ H ₄	H	zásada	B	237,5
CN	2-tienyl	4F-C ₆ H ₄	H	zásada	A+B	184,3
CN	2-pyridinyl	4F-C ₆ H ₄	H	zásada	-	231,6
CN	1-naftalenyl	4F-C ₆ H ₄	H	zásada	B	253,6
CN	4F-C ₆ H ₄	4F-C ₆ H ₄	CH ₃	zásada	cis	213,6
CN	4F-C ₆ H ₄	4F-C ₆ H ₄	CH ₃	zásada	trans	247,8

P ř í k l a d 26

Do míchané směsi 11 dílů 1-(4-chlorfenyl)-4-[4-(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]-3-cyklohexen-1-karbonitrilu, 5 dílů 30% roztoku metoxidu sodného a 320 dílů metanolu se přidejí po částech 3 díly natriumborohydridu. Po ukončeném přidávání se v míchání pokračuje po dobu jedné hodiny při teplotě zpětného toku a pak přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije do vody. Vysrážený produkt se odfiltruje a vaří se v metanolu. Produkt se odfiltruje a vysuší, čímž se získá 5,3 dílů 1-(4-chlorfenyl)-4-[4-(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]-3-cyklohexen-karbonitrilu o teplotě tání 299 °C.

Stejným redukčním způsobem se také připraví sloučenina obecného vzorce:

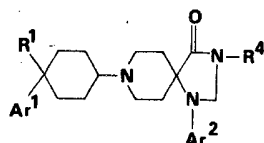


R ¹	Ar ¹	Zásada nebo sůl	Teplota tání °C
H	C ₆ H ₅	zásada	+300
CN	4-F-C ₆ H ₄	zásada	285,4
CON(CH ₃) ₂	4-Cl-C ₆ H ₄	i C ₃ H ₇ OH	281
H	4-(C ₆ H ₅ CH ₂ O)C ₆ H ₄	HCl	+300 za rozkladu
CON(CH ₃) ₂	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	HCl.H ₂ O	286,2

P ř í k l a d 27

Do míchané směsi 10,5 dílů 1-(4-fluorfenyl)-4-(4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]-dec-8-yl)-3-cyklohexen-1-karbonitrilu, 1 dílu 30% roztoku metoxidu sodného a 320 dílů etanolu se přidává po kapkách 1 díl borohydridu sodíku. Po ukončeném přidávání se v míchání při teplotě místnosti pokračuje po dobu 6 hodin. Reakční směs se vlije do vody a produkt se extrahuje trichlormetanem. Extrakt se vysuší, zfiltruje se a odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi trichlormetanu a 5 % metanolu jakožto elučního činidla. Čistě frakce se shromáždí a eluční činidlo se odpaří. Zbytek se překrystaluje ze směsi metanolu a 2-propanonu, čímž se získá 3,2 dílů 1-(4-fluorfenyl)-4-(4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]-dec-8-yl)cyklohexankarbonitrilu o teplotě tání 236,1 °C.

Stejným redukčním způsobem se také může připravit sloučenina následujícího obecného vzorce:



R ¹	Ar ¹	Ar ²	R ⁴	Zásada nebo sůl	Stereoisomer	Teplota tání °C
H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	zásada	-	212,7
CN	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	zásada	-	236,1
CON(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	HCl	-	268,4
CN	4-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	zásada	-	+300
CN	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	zásada	-	235,4

P ř í k l a d 28

Směs 4,34 dílu 1,3-dihydro-1-(4-piperidinyl)-2H-benzimidazol-2-onu, 10,6 dílu uhličitanu sodného a 120 dílu 4-metyl-2-pentanonu se azeotropicky destiluje do sucha. Pak se přidá 6,25 dílu 4-(4-metoxyfenyl)cyklohexanolmetansulfonátu a směs se míchá při teplotě zpětného toku po dobu 72 hodin.

Po ochlazení se reakční směs nalije do vody a vrstvy se rozdělí. Organická fáze se vysuší, zfiltruje se a odpaří se. Zbytek se dvakrát překrystaluje z 2-propanolu, čímž se získá 0,4 dílu 1,3-dihydro-1-[1-[4-(4-metoxyfenyl)cyklohexyl]-4-piperidinyl]-2H-benzimidazol-2-on hemi-2-propanoátu o teplotě tání 167,6 °C.

P ř í k l a d 29

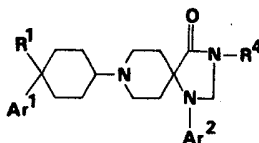
Do 27,6 dílu koncentrované kyseliny sírové se přidají po částech 3 díly (Ac)-1-(4-fluorfenyl)-4-[1-(4-fluorfenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-8-yl]cyklohexanarbonitrilu (mírně exotermická reakce). Po ukončeném přidávání se v míchání pokračuje přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije do ledové vody. Vysrážený produkt se odfiltruje, promyje se vodou a míchá se v 10% roztoku hydroxidu sodného. Produkt se extrahuje trichlormetanem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se, zfiltruje se a odpaří se. Zbytek se překrystaluje z metanolu, čímž se získá 2,5 dílu (80 %) (A)-1-(4-fluorfenyl)-4-[1-(4-fluorfenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-8-yl]cyklohexanocarboxamidmetanolátu (1:1).

Do 36 dílu 97% kyseliny sírové se přidá po částech 4,5 dílu (B)-1-(4-fluorfenyl)-4-[1-(4-fluorfenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-8-yl]cyklohexanarbonitrilu (mírně exotermická reakce). Po ukončeném přidávání se pokračuje v míchání přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije do ledové vody. Vysrážený produkt se odfiltruje, promyje se vodou a míchá se v 5% roztoku hydroxidu sodného ve vodě. Produkt se odfiltruje a vaří se v 200 dílech vody. Opět se odfiltruje a suspenduje se v metylbenzenu. Vše se odpaří a zbytek se vaří v metanolu. Produkt se odfiltruje a vysuší se, čímž se získá 2,3 dílu (49 %) (B)-1-(4-fluorfenyl)-4-[1-(4-fluorfenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-8-yl]cyklohexanocarboxamidu o teplotě tání 271,7 °C.

P ř í k l a d 30

Směs 4,5 dílu (B)-1-(4-fluorfenyl)-4-[1-(4-fluorfenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-8-yl]cyklohexanarbonitrilu, 1 dílu 2-propennitrilu, 0,5 dílu N,N,N-trimetylbenzenmetanaminiumhydroxidového 40% roztoku v metanolu a 200 dílu 1,4-dioxanu se míchá přes noc za zahřívání na teplotu 60 °C. Reakční směs se odpaří. Zbytek se vyjme do trichlormetanu. Směs se promyje vodou, vysuší se, zfiltruje se a odpaří se. Zbytek se překrystaluje z metanolu. Produkt se odfiltruje a suší se po dobu 24 hodin při teplotě 120 °C, čímž se získá 4,6 dílu (91 %) (B)-8-[4-kyeno-4-(4-fluorfenyl)cyklohexyl]-1-(4-fluorfenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-3-propennitrilu o teplotě tání 212,1 °C.

Podobným způsobem se také připraví sloučeniny obecného vzorce

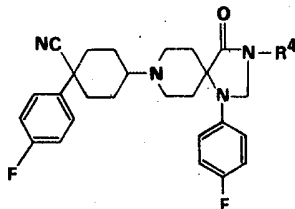


R ¹	Ar ¹	Ar ²	R ⁴	Zásada nebo sůl	Stereo- isomer	Teplota tání °C
CN	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	CH ₂ -CH ₂ COOCH ₃	HCl	B	249,2
CN	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	CH ₂ CH(CH ₃)CN	zásada	B	144,8
CN	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	CH(CH ₃)CH ₂ COOCH ₃	HCl	B	248,6
CN	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₂ COCH ₃	HCl.H ₂ O	B	241,1
CN	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	CH ₂ CH/CH ₃ /- COOCH ₃	HCl	B	239,5
CN	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	CH/CH ₃ /CH ₂ CN	zásada	B	180,8

Příklad 31

Směs 4,5 dílů (B)-1-(4-fluorfenyl)-4-[1-(4-fluorfenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-8-yl]cyklohexankarbonitrilu, 2,5 dílů 2-brompropenu, 2,25 dílů hydroxidu draselného a 100 dílů dimetylsulfoxidu se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije do vody. Sražený produkt se odfiltruje, promyje se vodou a rozpustí se v trichlormetanu. Roztok se vysuší, zfiltruje se a odpaří se. Zbytek se překrystaluje ze směsi 2,2'-oxybispropenu a metanolu, čímž se získá 1,3 dílů (26 %) (B)-1-(4-fluorfenyl)-4-[1-(4-fluorfenyl)-3-(1-metyletyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-8-yl]cyklohexankarbonitrilu o teplotě tání 157,7 °C.

Podobným způsobem se také připraví sloučenina obecného vzorce:



R ⁴	Zásada nebo sůl	Stereoisomer	Teplota tání °C
C ₂ H ₅	zásada	B	168,3
CH ₂ CN	zásada	B	209,5
n.C ₄ H ₉	HCl	B	273,0
n.C ₄ H ₉	HCl	A	220,8
CH ₂ -CH ₂ -NH-COOC ₂ H ₅	zásada	B	161,7
CH ₂ OCH ₃	zásada	B	155,7
CO-C ₆ H ₅	zásada	B	179,2
CH ₂ -CO-NH ₂	zásada	B	201,1
CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CN	zásada	B	122,6
CH ₂ -CO-NH-CH ₃	HCl	B	264 až 273
CH ₂ -CO-N(CH ₃) ₂	HCl	B	270 až 285

P ř í k l a d 32

Směs 4,5 dílů (B)-1-(4-fluorfenyl)-4-[1-(4-fluorfenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro-[4,5]dekan-8-yl]cyklohexankarbonitrilu, 4 dílů acetenhydridu, 0,1 dílů 4-metylbenzensulfonové kyseliny a 360 dílů metylbenzenu se míchá při teplotě zpětného toku po dobu 24 hodin. Reakční směs se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi trichlormetanu a metanolu v objemovém poměru 99:1. Čistě frakce se shromáždí a eluční činidlo se odpaří. Zbytek se míchá v 2,2'-oxybispropanu. Produkt se odfiltruje a vysuší se, čímž se získá 1,6 dílů (33 %) (B)-3-acetyl-8-[4-kyano-4-(4-fluorfenyl)-cyklohexyl]-1-(4-fluorfenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]-dekan-4-onu o teplotě tání 166,4 °C.

P ř í k l a d 33

Směs 4,5 dílů (B)-1-(4-fluorfenyl)-4-[1-(4-fluorfenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro-[4,5]dekan-8-yl]cyklohexankarbonitrilu, 2,2 dílů isotiokyanátmetanu, 1 dílu N,N-dimetyl-4-pyridinaminu a 360 dílů metylbenzenu se míchá při teplotě zpětného toku po dobu 48 hodin. Reakční směs se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi trichlormetanu a metanolu v objemovém poměru 99:1 jakožto elučního činidla. Čistě frakce se shromáždí a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se překrystaluje z 2-propanonu, čímž se získá 0,7 dílů (13 %) (B)-8-[4-kyano-4-(4-fluorfenyl)-cyklohexyl]-1-(4-fluorfenyl)-N-metyl-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]-dekan-3-karbotioemidu o teplotě tání 187,8 °C.

P ř í k l a d 34

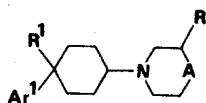
Směs 4,5 dílů (B)-1-(4-fluorfenyl)-4-[1-(4-fluorfenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro-[4,5]dekan-8-yl]cyklohexankarbonitrilu, 3,6 dílů isokyanátobenzenu, 1 dílu N,N-dimetyl-4-pyridinaminu a 195 dílů dichlormetanu se míchá při teplotě zpětného toku přes noc. Reakční směs se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití trichlormetanu jako elučního činidla. Čistě frakce se shromáždí a eluční činidlo se odpaří. Zbytek se překrystaluje z 2-propanonu, čímž se získá 3,5 dílů (61 %) (B)-8-[4-kyano-4-(4-fluorfenyl)cyklohexyl]-1-(4-fluorfenyl)-4-oxo-N-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]-dekan-3-karboxemidu o teplotě tání 118,8 °C.

P ř í k l a d 35

Směs 5 dílů (B) etyl-[2-[8-[4-kyano-4-(4-fluorfenyl)cyklohexyl]-1-(4-fluorfenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-3-yl]etyl karbamátu, 5,6 dílů hydroxidu draselného a 240 dílů etanolu se míchá po dobu 24 hodin při teplotě zpětného toku. Reakční směs se odpaří a zbytek se smíchá s vodou a s dichlormetanem. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se, zfiltruje se a odpaří se. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití nejdříve směsi trichlormetanu a metanolu v objemovém poměru 97:3 a pak směsí trichlormetanu a metanolu v objemovém poměru 90:10 jakožto elučního činidla. Čistě frakce se shromáždí a eluční činidlo se odpaří. Zbytek se dále čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi trichlormetanu a metanolu v objemovém poměru 97:3, nesyčené amoniakem jakožto elučního činidla. Čistě frakce se shromáždí a eluční činidlo se odpaří. Zbytek se převede na hydrochloridovou sůl v metanolu. Sůl se odfiltruje, vysuší se. Tím se získá 1 díl (54 %) (B)-4-[3-(2-aminoetyl)-1-(4-fluorfenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-8-yl]-1-(4-fluorfenyl)cyklohexankarbonitrildihydrochloridu ve formě dihydrátu o teplotě tání 247 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy nových 1-(4-arylcyklohexyl)piperidinových derivátů obecného vzorce I



(I),

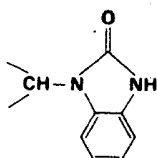
kde znamená

Ar¹ skupinu fenylovou substituovanou popřípadě jedním nebo dvěma substituenty ze souboru zahrnujícího atom halogenu, metoxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku, trifluormetylovou skupinu a fenylmetoxyskupinu, nebo znamená skupinu tienylovou, pyridinylovou, naftalenylovou nebo 1,3-benzodioxolylovou skupinu,

R atom vodíku nebo metylovou skupinu,

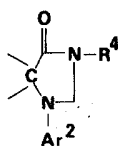
R¹ atom vodíku, kyanoskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy podílu, aminokarbonylovou skupinu, dimethylaminokarbonylovou skupinu, hydroxyskupinu, karboxylovou skupinu, fenylkarbonylovou skupinu, metoxyskupinu nebo metylkarbonylovou skupinu,

A dvou vaznou skupinu obecného vzorce a



(a)

nebo dvou vaznou skupinu obecného vzorce b



(b)

kde znamená

Ar² fenylovou skupinu nebo 4-fluorfenylovou skupinu,

R⁴ atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, metoxymetylovou skupinu, fenylmetylovou skupinu, metylkarbonylovou skupinu, fenylkarbonylovou skupinu, metylkarbonylalkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkylovém podílu, kyanalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, (C₁ - C₂)alkoxykarbonyl(C₁ - C₃) alkylovou skupinu, fenylaminokarbonylovou skupinu, aminokarbonylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylovém podílu, monomethylaminokarbonylalkylovou skupinu nebo dimethylaminokarbonylalkylovou skupinu vždy s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylovém podílu, aminoalkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku, methylaminotiokarbonylovou skupinu nebo alkyloxykarbonylaminoalkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku v každém alkylovém podílu,

a popřípadě jejich farmaceuticky vhodných solí a stereochemicky isomerních forem, vyznačený tím, že se na atomu dusíku alkyluje substituovaný piperidin obecného vzorce III



kde R a A má shora uvedený význam,
cyklohexanonem obecného vzorce II



kde Ar, R¹ mají shora uvedený význam,
nebo jeho derivátem obecného vzorce V



kde R¹, Ar¹ má shora uvedený význam a kde znamená W reaktivní, uvolňovanou skupinu, jako atom halogenu nebo sulfonyloxyskupinu, například metylsulfonyloxyskupinu nebo 4-metylfenylsulfonyloxyskupinu,

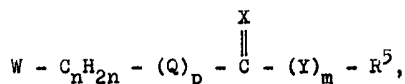
přičemž se N-alkylační reakce provádí s výhodou vzájemným mícháním reakčních složek ve vhodném, při reakci inertním rozpouštědle při teplotě 15 až 20 °C a v případě, kdy se reakce provádí s cyklohexanonem obecného vzorce II, ve vhodném redukčním prostředí, jako například v přítomnosti komplexního kovového hydridu nebo v přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako je například paládium na uhlí nebo platina na uhlí, v prostředí vodíku, přičemž se jako meziprodukt vznikající enamin obecného vzorce IV



kde A, R, R¹ a Ar¹ má shora uvedený význam, po redukci borohydridem sodíku popřípadě izoluje, nečež se popřípadě, znamená-li A v získané sloučenině skupinu obecného vzorce b, kde R⁴ znamená atom vodíku, míchá při teplotě 0 až 120 °C takto získaná sloučenina obecného vzorce Ia



kde R, R¹, Ar¹ a Ar² má shora uvedený význam,
se sloučeninou obecného vzorce



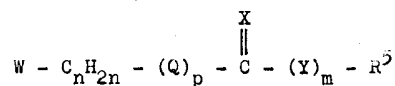
kde W má shora uvedený význam a kde znamená

- n 0 nebo celé číslo 1 nebo 2,
 Q atom kyslíku, síry nebo skupinu NH,
 p nulu nebo číslo 1,
 X atom kyslíku nebo síry,
 R⁵ atom vodíku nebo metylovou skupinu,
 m nulu nebo číslo 1 a
 Y atom kyslíku, atom síry nebo skupinu obecného vzorce NR⁶,

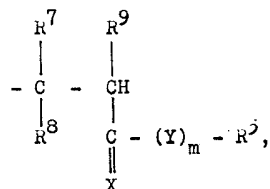
kde znamená

R⁶ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

za podmínky, že v případě, kdy Y znamená atom kyslíku a m a p každý vždy číslo 1, pak R⁵ neznámá atom vodíku a jestliže p znamená číslo 1, pak n neznámá nulu,
 ve vhodném inertním rozpouštědle,
 nebo v případě, kdy zbytek sloučeniny

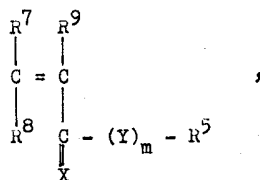


má obecný vzorec



kde znamená R⁷, R⁸ a R⁹ na sobě nezávisle vždy atom vodíku nebo metylovou skupinu, a ostatní symboly mají shora uvedený význam, za podmínky, že počet atomů uhlíku nepřekračuje 4,

se míchá při teplotě 20 až 150 °C sloučenina obecného vzorce Ia, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce VII



kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce I může převádět na terapeuticky účinnou netoxickou adiční sůl s kyselinou zpracováním vhodnou kyselinou nebo se naopak adiční sůl s kyselinou může převádět zpracováním alkálií na formu vhodné zásady, nebo se popřípadě připravují stechiometricky isomerní formy sloučeniny obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1 pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, volené ze souboru zahrnujícího (B)-8-[-4-kyano-4-(4-fluorfenyl)cyklohexyl]-1-(4-fluorfenyl)-alfa-metyl-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-3-propennitril a jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou, vyznačený tím, že se nechává reagovat (B)-1-(4-fluorfenyl)-4-[1-(4-fluorfenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-8-yl]cyklohexankarbonitril s 2-metyl-2-propennitrilem a popřípadě se získaná sloučenina převádí na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

3. Způsob podle bodu 1 pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, volené ze souboru zahrnujícího (B)-8-[4-kyano-4-(4-fluorfenyl)cyklohexyl]-1-(4-fluorfenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro-[4,5]dekan-3-acetamid a jeho farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou, vyznačený tím, že se nechává reagovat (B)-1-(4-fluorfenyl)-4-[1-(4-fluorfenyl)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro-[4,5]dekan-8-yl]-cyklohexankarbonitril s 2-chloracetamidem a popřípadě se získaná sloučenina převádí na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.